

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 09169762
PUBLICATION DATE : 30-06-97

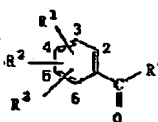
APPLICATION DATE : 20-12-95
APPLICATION NUMBER : 07331923

APPLICANT : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY
INC;

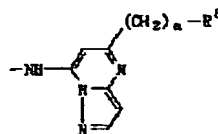
INVENTOR : OKAMURA TAKASHI;

INT.CL. : C07D487/04 A61K 31/505 A61K 31/505
A61K 31/505 A61K 31/505 A61K
31/505 A61K 31/535 A61K 31/54
C07D471/14

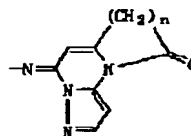
TITLE : BENZOIL ACID DERIVATIVE



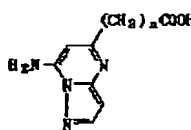
I



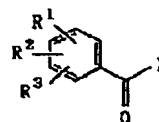
II



III



IV



V

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new benzoic acid derivative useful as an analgesic, an antiinflammatory agent, an antimicrobial agent, a blood sugar lowering agent, a carcinostatic agent, etc., especially useful as an analgesic, not showing an adverse effect which has been found in a conventional medicine.

SOLUTION: This compound is shown by formula I (R^1 to R^3 are each a lower alkoxy; R^4 is a group of formula II (R^5 is 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl, 1,2-dihydroxyethyl, carboxyl, etc.; (n) is 1-5), a group of formula III (R^4_z) or 10-oxo-pyrazolo[1,5-a]pyrido[1,2-c]pyrimidin-5-yl) such as N-(10-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-5H-pyrazolo[1,5-a]pyrido[1,2-c]pyrimidin-5-ylidene)-3,4,5-trimethoxybenzamide. The compound of formula I in which R^4 is R^4_z is obtained by reacting a compound of the formula $NC-CH_2-CO-(CH_2)_nCOOH$ with 3-aminopyrazole to give a compound of formula IV and then reacting the compound with a compound of formula V (X is a halogen).

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-169762

(43) 公開日 平成9年(1997)6月30日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 4 2		C 0 7 D 487/04	1 4 2
A 6 1 K 31/505	AAH		A 6 1 K 31/505	AAH
	ABU			ABU
	ADN			ADN
	ADP			ADP

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-331923

(22) 出願日 平成7年(1995)12月20日

(71) 出願人 000149435

株式会社大塚製薬工場

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

(72) 発明者 小路 恭生

徳島県鳴門市撫養町南浜字蛭子前東20-2
新屋ビル302号

(72) 発明者 岡村 隆志

徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚188番地
エディタウン五枚浜D-10

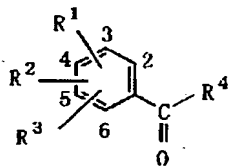
(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

(54) 【発明の名称】 安息香酸誘導体

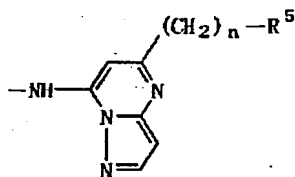
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】鎮痛剤、抗炎症剤、抗菌剤、血糖降下剤、脂質低下剤、血圧低下剤、制癌剤等として有用な新規化合物を提供する。

【解決手段】下記の式で表される安息香酸誘導体

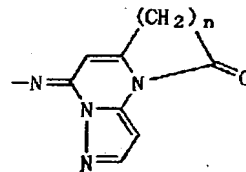


〔式中、R¹、R²及びR³は同一又は異なって低級アルコキシ基を、R⁴は下記の基



〔式中、R⁵は2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサソラ

ン-4-イル基、1, 2-ジヒドロキシエチル基、カルボキシル基などを、nは1~5を示す)、下記の基

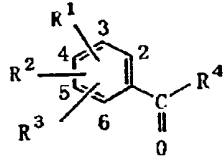


〔式中、nは前記に同じ〕又は10-オキソ-ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリド〔1, 2-c〕ピリミジン-5-イル基を示す。〕

【特許請求の範囲】

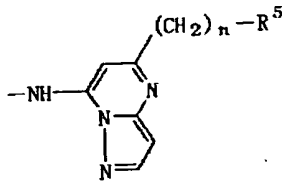
【請求項1】 一般式

【化1】



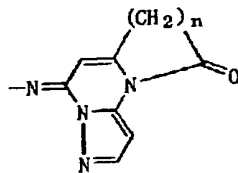
〔式中、R¹、R²及びR³は同一又は異なって低級アルコキシ基を、R⁴は基

【化2】



〔式中、R⁵は2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル基、1, 2-ジヒドロキシエチル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、メルカプトカルボニル基、低級アルキルチオカルボニル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N-シクロアルキルカルバモイル基、N-フェニル低級アルキルカルバモイル基、N-ピリジル低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル基、N-ピラゾリルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基又は複素環置換カルボニル基を、nは1～5を示す)、基

【化3】



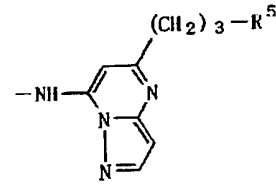
〔式中、nは前記に同じ〕又は10-オキソ-ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリド〔1, 2-c〕ピリミジン-5-イル基を示す。〕で表される安息香酸誘導体。

【請求項2】 請求項1に記載の一般式中、R¹、R²及びR³の置換位置がそれぞれ3位、4位及び5位である請求項1に記載の安息香酸誘導体。

【請求項3】 nが3である請求項1又は2に記載の安息香酸誘導体。

【請求項4】 R⁴が基

【化4】



〔式中、R⁵は前記に同じ〕である請求項3に記載の安息香酸誘導体。

【請求項5】 R⁵がカルボキシル基である請求項4に記載の安息香酸誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規な安息香酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明誘導体は文献未載の新規化合物である。

【0003】

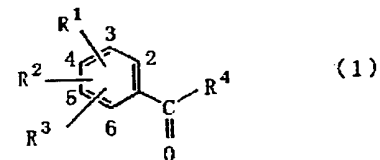
【発明が解決しようとする課題】本発明は医薬品として有用な化合物を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、下記一般式(1)で表される新規な安息香酸誘導体を提供される。

【0005】

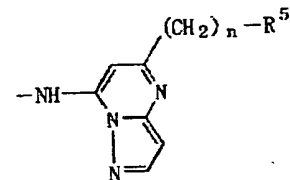
【化5】



【0006】上記一般式(1)中、R¹、R²及びR³は同一又は異なって低級アルコキシ基を、R⁴は基

【0007】

【化6】

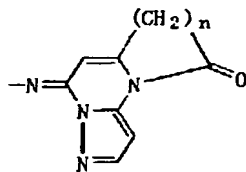


【0008】〔式中、R⁵は2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル基、1, 2-ジヒドロキシエチル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、メルカプトカルボニル基、低級アルキルチオカルボニル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N-シクロアルキルカルバモイル基、N-フェニル低級アルキルカルバモイル基、N-ピリジル低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキルカル

バモイル基、N-ピラゾリルカルバモイル基、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル基又は複素環置換カルボニル基を、nは1～5を示す)、基

【0009】

【化7】



【0010】(式中、nは前記に同じ)又は10-オキソ-ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリド〔1, 2-c〕ピリミジン-5-イル基を示す。

【0011】上記一般式(1)において定義される各基としては、それぞれ次の各基を例示できる。

【0012】即ち、低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0013】低級アルコシカルボニル基としては、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニル、ペンチルオシカルボニル、ヘキシルオシカルボニル基等を例示できる。

【0014】低級アルキルチオカルボニル基としては、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、プロピルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル、ペンチルチオカルボニル、ヘキシルチオカルボニル基等を例示できる。

【0015】N-低級アルキルカルバモイル基としては、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-ペンチルカルバモイル、N-ヘキシルカルバモイル基等を例示できる。

【0016】N-シクロアルキルカルバモイル基としては、N-シクロプロピルカルバモイル、N-シクロブチルカルバモイル、N-シクロペンチルカルバモイル、N-シクロヘキシルカルバモイル、N-シクロヘプチルカルバモイル、N-シクロオクチルカルバモイル基等を例示できる。

【0017】N-フェニル低級アルキルカルバモイル基としては、N-ベンジルカルバモイル、N-(1-フェニルエチル)カルバモイル、N-(2-フェニルエチル)カルバモイル、N-(3-フェニルプロピル)カルバモイル、N-(4-フェニルブチル)カルバモイル、N-(5-フェニルペンチル)カルバモイル、N-(6-フェニルヘキシル)カルバモイル基等を例示できる。

【0018】N-ピリジル低級アルキルカルバモイル基

としては、N-(4-ピリジルメチル)カルバモイル、N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル、N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル、N-[2-(4-ピリジル)エチル]カルバモイル、N-[3-(4-ピリジル)プロピル]カルバモイル、N-[4-(4-ピリジル)ブチル]カルバモイル、N-[5-(4-ピリジル)ペンチル]カルバモイル、N-[6-(4-ピリジル)ヘキシル]カルバモイル基等を例示できる。

【0019】N-ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル基としては、N-ヒドロキシメチルカルバモイル、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、N-(3-ヒドロキシプロピル)カルバモイル、N-(4-ヒドロキシブチル)カルバモイル、N-(5-ヒドロキシペンチル)カルバモイル、N-(6-ヒドロキシヘキシル)カルバモイル基等を例示できる。

【0020】N-ピラゾリルカルバモイル基としては、N-(3-ピラゾリル)カルバモイル、N-(4-ピラゾリル)カルバモイル、N-(1-ピラゾリル)カルバモイル等を例示できる。

【0021】N、N-ジ低級アルキルカルバモイル基としては、N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイル、N、N-ジプロピルカルバモイル、N、N-ジブチルカルバモイル、N、N-ジペンチルカルバモイル、N、N-ジヘキシルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル基等を例示できる。

【0022】複素環置換カルボニル基としては、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、1,4-チアザン-1-イルカルボニル基等を例示できる。

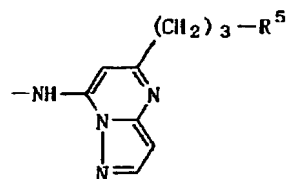
【0023】前記一般式(1)で表わされる本発明の安息香酸誘導体は、医薬として有用である。特に、本発明誘導体は、鎮痛剤(術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性疼痛、神経因性疼痛、癌性疼痛等)、抗炎症剤、抗菌剤、血糖降下剤、脂質低下剤、血圧低下剤、制癌剤等として有用であり、なかでも、鎮痛剤として好ましく用いられ、これは従来の鎮痛剤に見られる副作用を示さない特徴を有している。

【0024】

【発明の実施の形態】医薬分野で、殊に有用な本発明誘導体の代表例としては、例えば前記一般式(1)中、 R^1 、 R^2 及び R^3 の置換位置がそれぞれ3位、4位及び5位であるもの、nが3であるもの、 R^4 が基

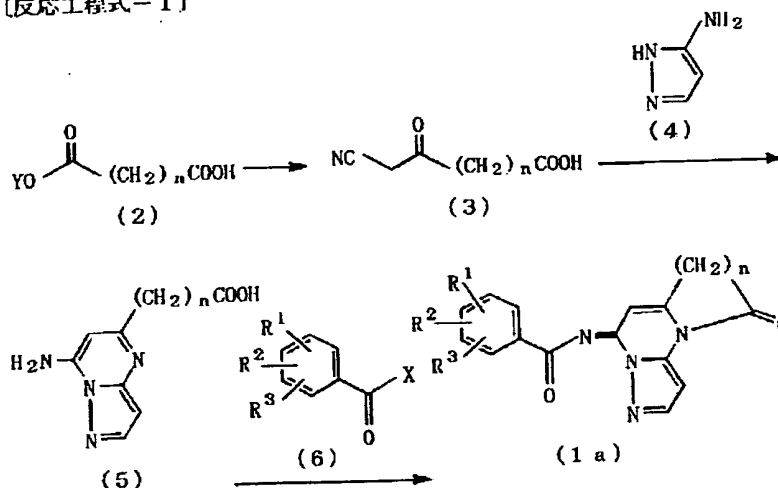
【0025】

【化8】



【0026】(式中、 R^5 は前記に同じ)であるもの及び R^5 がカルボキシル基であるものを例示することができる。

【0027】本発明の一般式(1)で表わされる安息香
[反応工程式-1]



【0029】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び n は前記に同じ。Xはハロゲン原子を、Yは低級アルキル基を示す。〕

上記反応工程式-1によれば、まず、ジカルボン酸モノエステル誘導体(2)を、不活性溶媒中、塩基の存在下に、アセトニトリルと反応させることにより、 β -ケトンニトリル誘導体(3)が得られる。

【0030】上記不活性溶媒としては、例えばN、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N、N-ジメチルアセトアミド(DMA)、トルエン等を、上記塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド等を例示できる。アセトニトリルの使用量は、通常過剰当量とするのがよく、また上記塩基の使用量は、2~5当量程度とするのがよい。反応は、0℃~70℃付近の温度にて、約5~50時間を要して行なわれる。

【0031】次に、 β -ケトンニトリル誘導体(3)を、3-アミノピラゾール(4)と環化反応させることにより、化合物(5)が誘導される。該環化反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸、エタノール等の不活性溶媒中、室温~還流温度付近の条件下に、3~50時間程度を要して行なわれる。尚、3-アミノピラゾール(4)の使用割合は、原料化合物に対して当量~1.5倍モル量程度とするのが好適である。

酸誘導体は、各種方法により製造することができる。以下、その具体例を反応工程式を挙げて説明する。

【0028】

【化9】

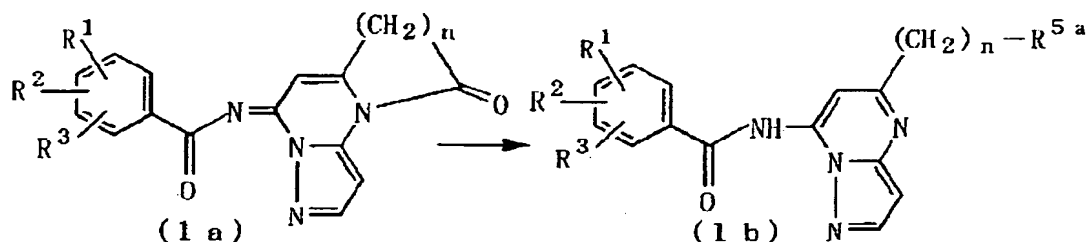
【0032】得られる化合物(5)は、次いでこれを酸ハロゲン化物(6)と反応させることにより、本発明化合物(1a)に変換できる。この反応は、適当な溶媒中、脱酸剤の存在下に実施できる。ここで、溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等の芳香族乃至脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等の鎖状乃至環状エーテル類、アセトン、エチルメチルケトン、アセトフェノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等を例示できる。また脱酸剤としては、トリエチルアミン、N、N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の第3級アミン類を好ましく例示できる。

【0033】上記反応における化合物(5)に対する酸ハロゲン化物(6)及び脱酸剤の使用量は、限定的ではないが、通常酸ハロゲン化物を当量~3倍モル量程度、脱酸剤を等モル量~過剰モル量程度とするのがよく、反応は室温~還流温度付近の条件下に約0.5~20時間で終了する。

【0034】

【化10】

〔反応工程式-2〕

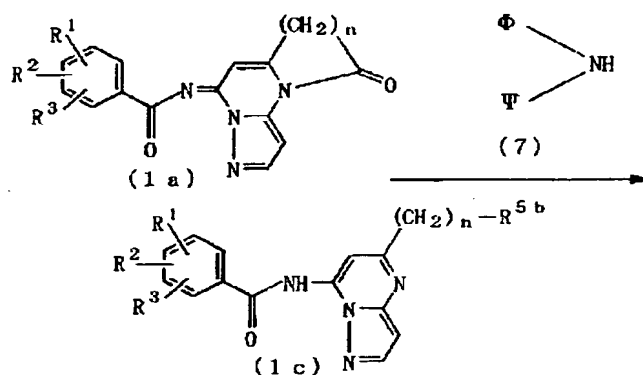


【0035】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び n は前記に同じ。 R^{5a} はカルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。〕

上記反応工程式-2においては、化合物(1a)を、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド等のアルカリの存在下に、低級アルコール又は水で処理することにより、化合物(1b)を取得できる。

【0036】ここで使用し得る低級アルコールとして

〔反応工程式-3〕



【0038】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び n は前記に同じ。 R^{5b} はカルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N-シクロアルキルカルバモイル基、N-フェニル低級アルキルカルバモイル基、N-ピリジル低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル基、N-ピラゾリルカルバモイル基、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル基又は複素環置換カルボニル基を、 Φ は水素原子又は低級アルキル基を、 Ψ は、 Φ が水素原子の場合、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル低級アルキル基、ピリジル低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又はピラゾリル

基、 Φ が低級アルキル基の場合、低級アルキル基を示し、また Φ 及び Ψ は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を介し又は介さずに互いに結合して、それらの結合する窒素原子と共に複素環を形成する基であってもよい。〕
上記反応工程式-3による化合物(1a)の化合物(1c)への変換反応は、DMF、DMA、ジメトキシエタン、ジオキサン等の不活性溶媒中、1~5倍モル量程度の化合物(7)を用いて実施され、この反応は、 0°C ~ 50°C 付近の温度にて1分~8時間程度で完了する。

【0037】

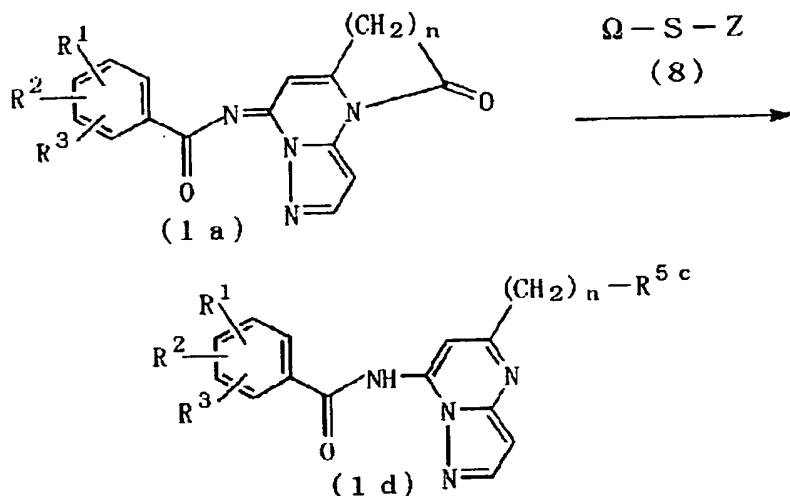
【化11】

基を、 Φ が低級アルキル基の場合、低級アルキル基を示し、また Φ 及び Ψ は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を介し又は介さずに互いに結合して、それらの結合する窒素原子と共に複素環を形成する基であってもよい。〕
上記反応工程式-3による化合物(1a)の化合物(1c)への変換反応は、DMF、DMA、ジメトキシエタン、ジオキサン等の不活性溶媒中、1~5倍モル量程度の化合物(7)を用いて実施され、この反応は、 0°C ~ 50°C 付近の温度にて1分~8時間程度で完了する。

【0039】

【化12】

〔反応工程式-4〕



【0040】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び n は前記に同じ。 R^{5c} はメルカプトカルボニル基又は低級アルキルチオカルボニル基を、 Ω は水素原子又は低級アルキル基を、 Z はアルカリ金属原子を示す。〕

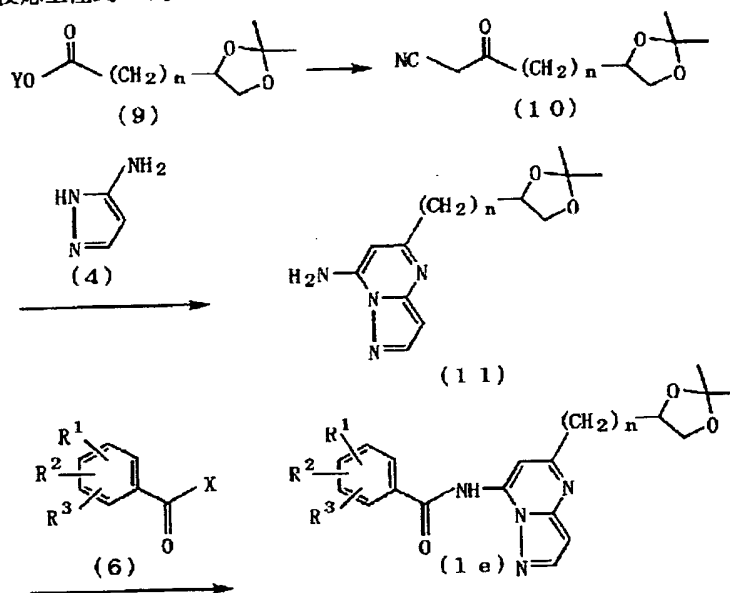
反応工程式-4に従う化合物(1a)の化合物(1d)への変換反応は、DMF、DMA、ジメトキシエタン等

の不活性溶媒中、1～少過剰当量程度の化合物(8)を用いて実施され、この反応は、0℃～室温付近の温度にて10分～2時間程度で完了する。

【0041】

【化13】

〔反応工程式-5〕



【0042】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y 及び n は前記に同じ。〕

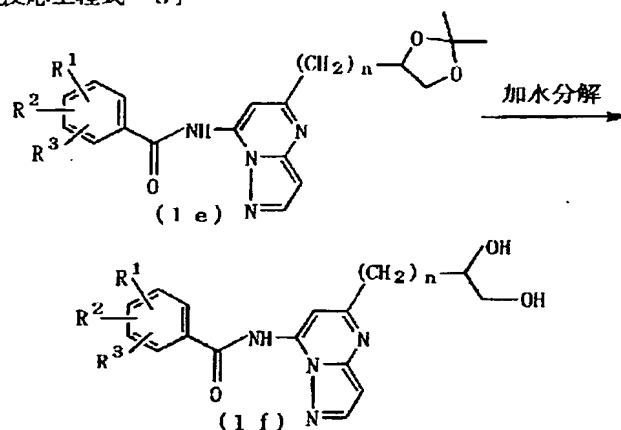
上記反応工程式-5に示すエステル誘導体(9)のニトリル誘導体(10)への変換反応は、反応工程式-1におけるジカルボン酸モノエステル誘導体(2)の β -ケトニトリル誘導体(3)への変換反応と同様にして行なわれる。

【0043】また、ニトリル誘導体(10)と3-アミノピラゾール(4)との環化反応及び得られる化合物(11)と酸ハロゲン化物(6)との反応も、反応工程式-1における対応する各反応と同様にして実施され、かくして化合物(1e)を得ることができる。

【0044】

【化14】

〔反応工程式-6〕



【0045】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び n は前記に同じ。〕

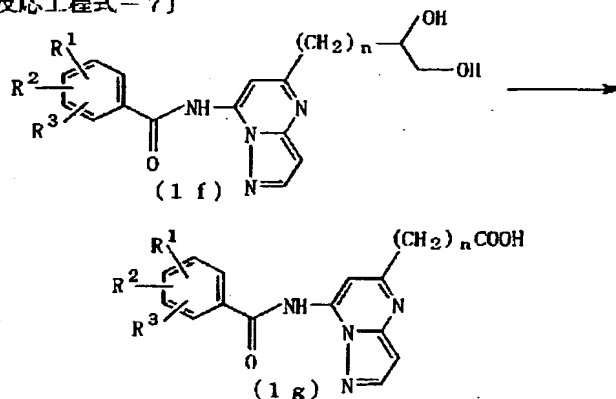
反応工程式-6に示される化合物(1e)の加水分解反応は、酸の水溶液中、室温～50℃付近で30分～5時間程度を要して行なわれる。酸としては、酢酸、プロピ

オン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸や塩酸、硫酸等の鉱酸を使用でき、特に有機酸の使用が好ましい。

【0046】

〔化15〕

〔反応工程式-7〕



【0047】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び n は前記に同じ。〕

反応工程式-7によれば、化合物(1f)を、まずマラプラード反応させた後、酸化反応させることにより、化合物(1g)を製造できる。

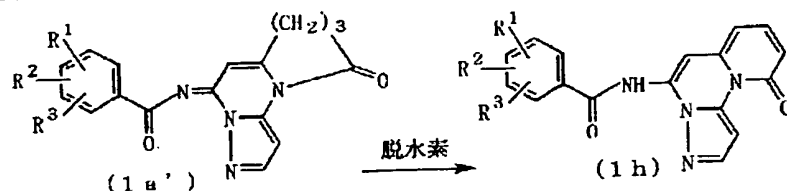
【0048】上記マラプラード反応は、メタノール、エタノール、ジメトキシエタン等の不活性溶媒中、過ヨウ素酸水溶液又は過ヨウ素酸ナトリウム水溶液や過ヨウ素酸カリウム水溶液等の過ヨウ素酸塩水溶液の存在下に行ない得る。これらの水溶液は、通常過ヨウ素酸又は過ヨウ素酸塩として過剰モル量となるように使用される。また、必要に応じて炭酸水素ナトリウム水溶液等のpH調整剤を添加してもよい。反応は、0℃～室温付近にて約1～3.0時間で完了する。

【0049】上記酸化反応は、 α -ブタノール、 α -ミルアルコール、アセトン等の不活性溶媒中、亜塩素酸ナトリウム水溶液、亜塩素酸カリウム水溶液等の亜塩素酸塩水溶液を酸化剤として用いて行なわれる。該酸化剤は、一般に亜塩素酸塩として過剰モル量となる量で使用されるのがよい。尚、本酸化反応では、必要に応じて、リン酸二水素ナトリウム水溶液、リン酸水素二ナトリウム水溶液等の緩衝液を添加してもよい。更に、反応中微量発生する塩素を捕捉するために2-メチル-2-ブテン、シクロヘキセン等のオレフィンを添加することもできる。反応は、0℃～室温付近にて約30分～5時間で完了する。

【0050】

〔化16〕

〔反応工程式-8〕



【0051】〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。〕

反応工程式-8に示すように、化合物(1a')を脱水素反応させることにより、化合物(1h)を得ることができる。

【0052】該脱水素反応は、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、ベンゼン等の不活性溶媒中、脱水素剤として2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)、クロラニル等を1〜少過剰当量程度用い、0℃〜室温付近にて約10分〜2時間を要して実施され得る。

【0053】本発明化合物(1)は、これに常法に従い適当な酸性化合物を付加反応させることにより、容易に医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、該酸付加塩は遊離形態の本発明化合物と同様の薬理活性を有しており、本発明はかかる酸付加塩をも包含する。上記酸付加塩を形成し得る酸性化合物としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸及びシュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を例示できる。更に本発明化合物中、遊離のカルボキシル基を有するものは、これを常法に従いアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等、その他銅塩等とすることができ、之等も遊離形態の本発明化合物と同様の薬理活性を有しており、本発明範囲内に包含される。

【0054】上記各工程で得られる目的化合物乃至本発明化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。該手段としては、例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

【0055】また、本発明化合物中、一部の化合物は、炭素原子を不斉中心とする光学異性体が存在し得、本発明はかかる各光学異性体及び両者の混合物をも包含する。更に本発明化合物中、一部の化合物は、二重結合による幾何異性体が存在し、本発明はかかるE体、Z体及び両者の混合物をも包含する。

【0056】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。尚、各例中、 $^1\text{H-NMR}$ は、内部標準としてテトラメチルシラ

ン(TMS)を用い、特に記載しない限り重クロロホルム溶媒中で測定した。

【0057】

【実施例1】 N-(10-オキソ-7,8,9,10-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ〔1,5-a〕ピリド〔1,2-c〕ピリミジン-5-イリデン)-3,4,5-トリメトキシベンズアミドの製造
60%水素化ナトリウム3.4, 2gのDMF(200ml)懸濁液に、グルタル酸モノメチルエステル50gのアセトニトリル(100ml)溶液を0℃で滴下し、0℃で1時間攪拌した後、室温で24時間攪拌した。反応液を氷水中に移し、10%塩酸を加えてpH1とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、6-シアノ-5-オキソヘキサン酸の油状物6.3gを得た。

【0058】上記で得られた化合物6.3gの酢酸(100ml)溶液に3-アミノピラゾール50gを加え、室温で6時間攪拌した。生成した粗結晶を濾取し、クロロホルム-酢酸エチル(1:1)中に分散させ、濾過後、ジエチルエーテルで洗浄して4-(7-アミノピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン-5-イル)酪酸の無色結晶50gを得た。

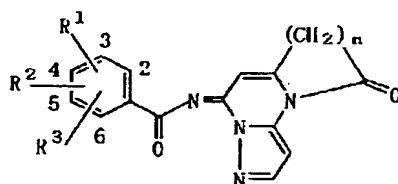
【0059】 $^1\text{H-NMR}$ (δ :ppm) 1.8-2.0(2H, m), 2.26(2H, t, $J=7.4$), 2.61(2H, t, $J=6.9$), 5.95(1H, s), 6.26(1H, s), 7.55(2H, br s), 8.01(1H, s) [DMSO- d_6]。

【0060】上記で得られた結晶10gのピリジン(100ml)溶液に、塩化3,4,5-トリメトキシベンゾイル22gを0℃に加え、0℃で1.5時間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和クエン酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をジクロロメタン-酢酸エチルで再結晶し、目的化合物の無色結晶5.8gを得た。得られた結晶の構造及び物性(融点及び $^1\text{H-NMR}$)を下記第1表に記載する。

【0061】

【表1】

第1表



Me = メチル基

No.	R ¹	R ²	R ³	n	融点(℃)	¹ H-NMR (δ : ppm)
1	3-OMe	4-OMe	5-OMe	3	195 197	2.0-2.1 (2H, m), 2.93 (4H, t, J=6.4), 3.91 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.25 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=2.0), 7.48 (2H, s), 7.96 (1H, d, J=2.0)

【0062】

【実施例2】 メチル 4-〔7-〔N-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-5-イル〕ブタノエートの製造

実施例1で得られた化合物300mgのメタノール(5ml)溶液に、炭酸水素ナトリウム130mgを加え、室温で12時間撹拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、更に酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して目的化合物の無色結晶280mgを得た。得られた結晶の構造及び物性(融点及び¹H-NMR)を第2表に記載する。

【0063】

【実施例3】実施例2と同様にして、第2表に示す化合物を得た。第2表には、得られた化合物の物性(融点及び¹H-NMR)を併記する。

【0064】

【実施例4】 S-メチル 4-〔7-〔N-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-5-イル〕ブタンチオエートの製造

実施例1で得られた化合物400mgのDMF(4ml)懸濁液に、15%メチルメルカプタンナトリウム水溶液0.5mlを0℃で滴下し、0℃で30分撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をジクロロメタン-n-ヘキサンで再結晶し、目的化合物の無色結晶340mgを得た。得られた結晶の構造及び物性(融点及び¹H-NMR)を第2表に記載する。

【0065】

【実施例5】実施例4と同様にして、第2表に示す構造及び物性(融点及び¹H-NMR)の化合物を得た。

【0066】

【実施例6】 N-メチル-4-〔7-〔N-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-5-イル〕ブタンアミドの

製造

実施例1で得られた化合物300mgのDMF(4ml)懸濁液に、40%メチルアミン水溶液180μlを0℃で加え、0℃で5分撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をジクロロメタン-n-ヘキサンで再結晶し、目的化合物の無色結晶270mgを得た。得られた結晶の構造及び物性(融点及び¹H-NMR)を第2表に記載する。

【0067】

【実施例7~21】実施例6と同様にして、第2表に示す構造及び物性(融点及び¹H-NMR)の各化合物を得た。

【0068】

【実施例22】 N-〔5-〔3-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)プロピル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル〕-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミドの製造

60%水素化ナトリウム5.9gのDMF(80ml)懸濁液に、4-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)酪酸メチルエステル16.0gのアセトニトリル(80ml)溶液を滴下し、室温で12時間撹拌した。反応液を氷水中に移し、飽和クエン酸水溶液を加えてpH4とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製して、6-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)-3-オキソヘキサンニトリルの無色油状物12.0gを得た。

【0069】¹H-NMR (δ : ppm) 1.34 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.5-1.6 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=7.4), 3.45 (2H, s), 3.4-3.6 (1H, m), 4.0-4.1 (2H, m).

【0070】上記で得られた化合物3.9gのトルエン(4ml)溶液に3-アミノピラゾール1.84gを加

え、80℃で24時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、更に酢酸エチル－ジエチルエーテルより再結晶して、7-アミノ-5-〔3-（2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル）プロピル〕ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン無色結晶2.2gを得た。

【0071】¹H-NMR（ δ :ppm）1.35（3H, s）, 1.40（3H, s）, 1.5-2.0（4H, m）, 2.75（2H, t, J=7.6）, 3.52（1H, t, J=7.3）, 4.0-4.2（2H, m）, 5.62（2H, brs）, 5.98（1H, s）, 6.42（1H, d, J=2.3）, 8.00（1H, d, J=2.3）。

【0072】上記で得られた結晶2.1gのピリジン（20ml）溶液に、塩化3,4,5-トリメトキシベンゾイル2.0gを0℃に加え、0℃で1時間撹拌した後、室温で2時間撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和クエン酸水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝2：1）で精製し、更に酢酸エチル－n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶2.6gを得た。得られた結晶の構造及び物性（融点及び¹H-NMR）を第2表に記載する。

【0073】

【実施例23】 N-〔5-（4,5-ジヒドロキシベンチル）〕ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン-7-イル〕-3,4,5-トリメトキシベンズアミドの製造
実施例22で得られた結晶2.4gの80%酢酸（30

ml）溶液を40℃で2時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、更にエタノール－n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶2.1gを得た。得られた結晶の構造及び物性（融点及び¹H-NMR）を第2表に記載する。

【0074】

【実施例24】 4-〔7-〔N-（3,4,5-トリメトキシベンゾイル）アミノ〕ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン-5-イル〕酪酸の製造

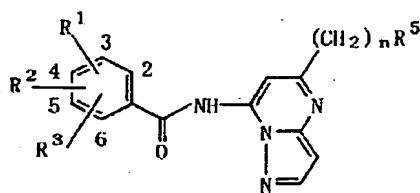
実施例23で得られた結晶500mgのメタノール（20ml）溶液に、5%重曹水（5ml）を加え、更に過ヨウ素酸ナトリウム1.48gの水（20ml）溶液を0℃で2.5時間かけて滴下し、8℃で1晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。

【0075】次に、残渣をト-ブタノール10mlに溶かし、2-メチル-2-ブテン500 μ l及びリン酸二水素ナトリウム560mgの水（2ml）溶液を加え、更に亜塩素酸ナトリウム315mgの水（2ml）溶液を0℃で滴下し、0℃で1.5時間撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をエタノール－n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶380mgを得た。得られた結晶の構造及び物性（融点及び¹H-NMR）を第2表に記載する。

【0076】

【表2】

第2表



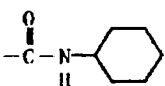
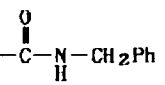
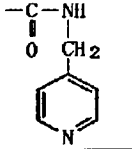
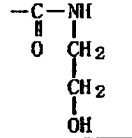
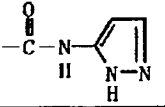
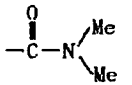
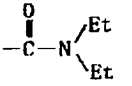
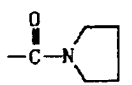
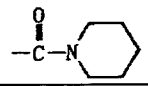
Me=メチル基、Et=エチル基、i-Pr=イソプロピル基、Ph=フェニル基

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	n	融点(°C)
2	3-OMe	4-OMe	5-OMe	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{COMe} \end{array}$	3	130-132
3	3-OMe	4-OMe	5-OMe	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{COEt} \end{array}$	3	132-134
4	3-OMe	4-OMe	5-OMe	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CSMe} \end{array}$	3	129-131
5	3-OMe	4-OMe	5-OMe	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CSH} \end{array}$	3	122-124
6	3-OMe	4-OMe	5-OMe	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}-\text{Me} \\ \text{H} \end{array}$	3	172-174
7	3-OMe	4-OMe	5-OMe	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNH}_2 \end{array}$	3	196-198
8	3-OMe	4-OMe	5-OMe	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}-\text{Et} \\ \text{H} \end{array}$	3	187-189
9	3-OMe	4-OMe	5-OMe	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}-\text{i-Pr} \\ \text{H} \end{array}$	3	195-197

【0077】

【表3】

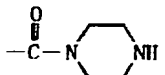
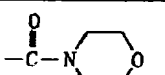
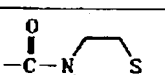
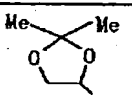
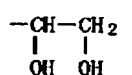

第2表(続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	n	融点(°C)
10	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	186-188
11	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	202-204
12	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	226-228
13	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	185-187
14	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	186-188
15	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	138-140
16	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	98-100
17	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	162-164
18	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	128-130

【0078】

【表4】

第2表(続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	n	融点(℃)
19	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	125-127
20	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	134-136
21	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	151-153
22	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	90 - 92
23	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	144-146
24	3-OMe	4-OMe	5-OMe		3	191-193

【0079】

【表5】

第2表(続き)

No.	$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm)
2	2.1-2.3(2H, m), 2.46(2H, t, $J=7.4$), 2.93(2H, t, $J=7.4$), 3.69(3H, s), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 6.60(1H, d, $J=2.0$), 7.23(2H, s), 7.74(1H, s), 8.05(1H, d, $J=2.0$), 9.98(1H, s)
3	1.26(3H, t, $J=7.4$), 2.1-2.2(2H, m), 2.44(2H, t, $J=7.4$), 2.93(2H, t, $J=7.4$), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 4.14(2H, q, $J=7.4$), 6.60(1H, d, $J=2.5$), 7.23(2H, s), 7.74(1H, s), 8.05(1H, d, $J=2.5$), 9.98(1H, s)
4	2.2-2.3(2H, m), 2.31(3H, s), 2.70(2H, t, $J=7.9$), 2.93(2H, t, $J=7.9$), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 6.60(1H, d, $J=2.0$), 7.23(2H, s), 7.73(1H, s), 8.06(1H, d, $J=2.0$), 9.98(1H, s)
5	2.1-2.2(2H, m), 2.77(2H, t, $J=6.9$), 2.93(2H, t, $J=6.9$), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 4.5-4.6(1H, brs), 6.60(1H, d, $J=2.5$), 7.23(2H, s), 7.73(1H, s), 8.06(1H, d, $J=2.5$), 9.98(1H, s)
6	2.1-2.4(4H, m), 2.83(3H, d, $J=5.0$), 2.92(2H, t, $J=6.9$), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 5.8-5.9(1H, brs), 6.58(1H, d, $J=2.5$), 7.22(2H, s), 7.73(1H, s), 8.06(1H, d, $J=2.5$), 9.97(1H, s)
7	2.1-2.2(2H, m), 2.34(2H, t, $J=6.9$), 2.96(2H, t, $J=6.9$), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 5.38(1H, brs), 5.85(1H, brs), 6.59(1H, d, $J=2.5$), 7.22(2H, s), 7.74(1H, s), 8.06(1H, d, $J=2.5$), 9.97(1H, s)
8	1.16(3H, t, $J=7.4$), 2.1-2.3(4H, m), 2.93(2H, t, $J=6.9$), 3.32(2H, m), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 5.7-5.9(1H, brs), 6.58(1H, d, $J=2.5$), 7.23(2H, s), 7.74(1H, s), 8.05(1H, d, $J=2.5$), 9.97(1H, s)
9	1.17(6H, d, $J=6.4$), 2.1-2.3(4H, m), 2.93(2H, t, $J=6.9$), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 4.0-4.2(1H, m), 5.70(1H, brs), 6.58(1H, d, $J=2.5$), 7.23(2H, s), 7.74(1H, s), 8.06(1H, d, $J=2.5$), 9.97(1H, s)
10	1.1-1.5(5H, m), 1.5-1.8(3H, m), 1.9-2.0(2H, m), 2.1-2.3(4H, m), 2.93(2H, t, $J=6.9$), 3.7-3.9(1H, m), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 5.7-5.9(1H, m), 6.58(1H, d, $J=2.5$), 7.23(2H, s), 7.74(1H, s), 8.06(1H, d, $J=2.5$), 9.97(1H, s)

【0080】

【表6】

第2表(続き)

No.	¹ H-NMR (δ : ppm)
11	2.2-2.4(4H, m), 2.9-3.0(2H, m), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 4.47(2H, d, J=5.5), 6.2-6.3(1H, m), 6.50(1H, d, J=2.5), 7.22(2H, s), 7.3-7.4(5H, m), 7.73(1H, s), 8.04(1H, d, J=2.5), 9.96(1H, s)
12	2.2-2.5(4H, m), 2.95(2H, t, J=8.9), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 4.50(2H, d, J=5.9), 6.51(1H, d, J=2.5), 6.5-6.6(1H, m), 7.22(2H, s), 7.25(2H, d, J=5.9), 7.74(1H, s), 8.05(1H, d, J=2.5), 8.55(2H, d, J=5.9), 9.97(1H, s)
13	2.1-2.3(4H, m), 2.9-3.0(2H, m), 3.4-3.5(3H, m), 3.7-3.8(2H, m), 3.96(3H, s), 3.99(6H, s), 6.2-6.4(1H, m), 6.60(1H, d, J=2.5), 7.23(2H, s), 7.75(1H, s), 8.07(1H, d, J=2.5), 9.99(1H, s)
14	2.3-2.4(2H, m), 3.00(2H, t, J=7.4), 3.08(2H, t, J=7.4), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 5.89(1H, d, J=3.0), 6.58(1H, d, J=2.5), 7.23(2H, s), 7.80(1H, s), 8.03(1H, d, J=3.0), 8.05(1H, d, J=2.5), 9.98(1H, s)
15	2.1-2.2(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.4), 2.9-3.0(4H, m), 3.00(3H, s), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 6.58(1H, d, J=2.5), 7.23(2H, s), 7.75(1H, s), 8.05(1H, d, J=2.5), 9.96(1H, s)
16	1.0-1.2(6H, m), 2.1-2.3(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.4), 2.95(2H, t, J=7.2), 3.2-3.4(4H, m), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 6.58(1H, brs), 7.23(2H, s), 7.76(1H, s), 8.05(1H, brs), 9.98(1H, brs)
17	1.8-2.0(4H, m), 2.2-2.3(2H, m), 2.39(2H, t, J=7.4), 2.95(2H, t, J=7.4), 3.40(2H, t, J=6.7), 3.46(2H, t, J=6.7), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 6.58(1H, d, J=2.0), 7.23(2H, s), 7.76(1H, s), 8.05(1H, d, J=2.0), 9.98(1H, s)
18	1.5-1.7(6H, m), 2.1-2.3(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.7), 2.95(2H, t, J=7.2), 3.40(2H, m), 3.55(2H, m), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 6.58(1H, d, J=2.5), 7.23(2H, s), 7.76(1H, s), 8.05(1H, d, J=2.5), 9.96(1H, s)
19	2.1-2.3(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.4), 2.8-2.9(4H, m), 2.95(2H, t, J=7.2), 3.45(2H, m), 3.60(2H, m), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 6.58(1H, brs), 7.23(2H, s), 7.75(1H, s), 8.06(1H, brs)

【0081】

【表7】

第2表(続き)

No.	¹ H-NMR (δ : ppm)
20	2.1-2.3(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.7), 2.96(2H, t, J=7.4), 3.4-3.5(2H, m), 3.6-3.7(6H, m), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 6.58(1H, d, J=2.5), 7.23(2H, s), 7.75(1H, s), 8.06(1H, d, J=2.5), 9.97(1H, s)
21	2.1-2.3(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.2), 2.5-2.7(4H, m), 2.95(2H, t, J=7.2), 3.74(2H, m), 3.88(2H, m), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 6.58(1H, d, J=2.5), 7.23(2H, s), 7.75(1H, s), 8.05(1H, d, J=2.5), 9.96(1H, s)
22	1.95(3H, s), 1.41(3H, s), 1.6-2.0(4H, m), 2.91(2H, t, J=7.4), 3.54(1H, t, J=7.4), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 4.0-4.2(2H, m), 6.59(1H, d, J=2.5), 7.23(2H, s), 7.74(1H, s), 8.05(1H, d, J=2.5), 9.98(1H, s)
23	1.5-1.6(2H, m), 1.9-2.0(2H, m), 2.16(1H, t, J=5.8), 2.82(1H, d, J=4.0), 2.94(2H, t, J=7.4), 3.5-3.8(3H, m), 3.96(3H, s), 3.99(6H, s), 6.59(1H, d, J=2.0), 7.23(2H, s), 7.74(1H, s), 8.05(1H, d, J=2.0), 9.98(1H, s)
24	2.1-2.3(2H, m), 2.51(2H, t, J=6.9), 2.99(2H, t, J=7.4), 3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 6.62(1H, d, J=2.0), 7.23(2H, s), 7.76(1H, s), 8.07(1H, d, J=2.0), 10.00(1H, s)

【0082】

【実施例25】 N-(10-オキソピラゾロ〔1,

5-a〕ピリド〔1, 2-c〕ピリミジン-5-イル)
-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミドの製造

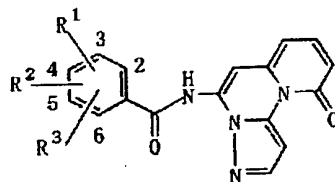
実施例1で得られた化合物450mgのジクロロメタン(5ml)溶液に、DDQ284mgを0℃で加え、0℃で30分攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、10%重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢

酸エチル=1:1)で精製し、更にジクロロメタン-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶90mgを得た。得られた結晶の構造及び物性(融点及び¹H-NMR)を第3表に記載する。

【0083】

【表8】

第3表



Me=メチル基

No.	R ¹	R ²	R ³	融点(℃)	¹ H-NMR(δ:ppm)
25	3-OMe	4-OMe	5-OMe	215 217	3.95(3H, s), 3.99(6H, s), 6.45(1H, d, J=7.4), 6.55(1H, d, J=8.9), 7.20(2H, s), 7.50(1H, dd, J=7.4, 8.9), 7.61(1H, s), 7.82(1H, d, J=2.0), 7.90(1H, d, J=2.0), 9.89(1H, s)

【0084】

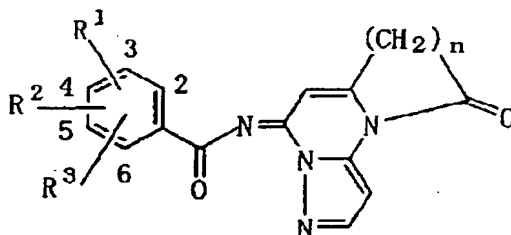
【実施例26~94】実施例1と同様にして、下記第4表に記載の実施例No. 26~94の各化合物を製造す

ることができる。

【0085】

【表9】

第 4 表



Me=メチル基、Et=エチル基

No.	R ¹	R ²	R ³	n	No.	R ¹	R ²	R ³	n
26	2-OMe	3-OMe	4-OMe	1	50	2-OMe	4-OMe	6-OMe	5
27	2-OMe	3-OMe	4-OMe	2	51	3-OMe	4-OMe	5-OMe	1
28	2-OMe	3-OMe	4-OMe	3	52	3-OMe	4-OMe	5-OMe	2
29	2-OMe	3-OMe	4-OMe	4	53	3-OMe	4-OMe	5-OMe	4
30	2-OMe	3-OMe	4-OMe	5	54	3-OMe	4-OMe	5-OMe	5
31	2-OMe	3-OMe	5-OMe	1	55	2-OEt	3-OEt	4-OEt	1
32	2-OMe	3-OMe	5-OMe	2	56	2-OEt	3-OEt	4-OEt	2
33	2-OMe	3-OMe	5-OMe	3	57	2-OEt	3-OEt	4-OEt	3
34	2-OMe	3-OMe	5-OMe	4	58	2-OEt	3-OEt	4-OEt	4
35	2-OMe	3-OMe	5-OMe	5	59	2-OEt	3-OEt	4-OEt	5
36	2-OMe	3-OMe	6-OMe	1	60	2-OEt	3-OEt	5-OEt	1
37	2-OMe	3-OMe	6-OMe	2	61	2-OEt	3-OEt	5-OEt	2
38	2-OMe	3-OMe	6-OMe	3	62	2-OEt	3-OEt	5-OEt	3
39	2-OMe	3-OMe	6-OMe	4	63	2-OEt	3-OEt	5-OEt	4
40	2-OMe	3-OMe	6-OMe	5	64	2-OEt	3-OEt	5-OEt	5
41	2-OMe	4-OMe	5-OMe	1	65	2-OEt	3-OEt	6-OEt	1
42	2-OMe	4-OMe	5-OMe	2	66	2-OEt	3-OEt	6-OEt	2
43	2-OMe	4-OMe	5-OMe	3	67	2-OEt	3-OEt	6-OEt	3
44	2-OMe	4-OMe	5-OMe	4	68	2-OEt	3-OEt	6-OEt	4
45	2-OMe	4-OMe	5-OMe	5	69	2-OEt	3-OEt	6-OEt	5
46	2-OMe	4-OMe	6-OMe	1	70	2-OEt	4-OEt	5-OEt	1
47	2-OMe	4-OMe	6-OMe	2	71	2-OEt	4-OEt	5-OEt	2
48	2-OMe	4-OMe	6-OMe	3	72	2-OEt	4-OEt	5-OEt	3
49	2-OMe	4-OMe	6-OMe	4					

【0086】

【表10】

第4表(続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	n	No.	R ¹	R ²	R ³	n
73	2-OEt	4-OEt	5-OEt	4	84	3-OEt	4-OEt	5-OEt	5
74	2-OEt	4-OEt	5-OEt	5	85	3-OMe	4-OEt	5-OMe	1
75	2-OEt	4-OEt	6-OEt	1	86	3-OMe	4-OEt	5-OMe	2
76	2-OEt	4-OEt	6-OEt	2	87	3-OMe	4-OEt	5-OMe	3
77	2-OEt	4-OEt	6-OEt	3	88	3-OMe	4-OEt	5-OMe	4
78	2-OEt	4-OEt	6-OEt	4	89	3-OMe	4-OEt	5-OMe	5
79	2-OEt	4-OEt	6-OEt	5	90	3-OEt	3-OMe	5-OEt	1
80	3-OEt	4-OEt	5-OEt	1	91	3-OEt	4-OMe	5-OEt	2
81	3-OEt	4-OEt	5-OEt	2	92	3-OEt	4-OMe	5-OEt	3
82	3-OEt	4-OEt	5-OEt	3	93	3-OEt	4-OMe	5-OEt	4
83	3-OEt	4-OEt	5-OEt	4	94	3-OEt	4-OMe	5-OEt	5

【0087】また、第4表に記載の各化合物を用い、実施例2～21と同様にすれば、対応する置換基を有する各化合物を製造することができる。

【0088】

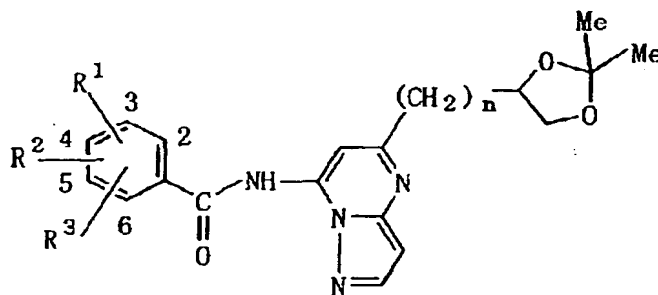
【実施例95～163】実施例22と同様にして、下記

第5表に記載の実施例No. 95～163の各化合物を製造することができる。

【0089】

【表11】

第 5 表



Me=メチル基、Et=エチル基

No.	R ¹	R ²	R ³	n	No.	R ¹	R ²	R ³	n
95	2-OMe	3-OMe	4-OMe	1	118	2-OMe	4-OMe	6-OMe	4
96	2-OMe	3-OMe	4-OMe	2	119	2-OMe	4-OMe	6-OMe	5
97	2-OMe	3-OMe	4-OMe	3	120	3-OMe	4-OMe	5-OMe	1
98	2-OMe	3-OMe	4-OMe	4	121	3-OMe	4-OMe	5-OMe	2
99	2-OMe	3-OMe	4-OMe	5	122	3-OMe	4-OMe	5-OMe	4
100	2-OMe	3-OMe	5-OMe	1	123	3-OMe	4-OMe	5-OMe	5
101	2-OMe	3-OMe	5-OMe	2	124	2-OEt	3-OEt	4-OEt	1
102	2-OMe	3-OMe	5-OMe	3	125	2-OEt	3-OEt	4-OEt	2
103	2-OMe	3-OMe	5-OMe	4	126	2-OEt	3-OEt	4-OEt	3
104	2-OMe	3-OMe	5-OMe	5	127	2-OEt	3-OEt	4-OEt	4
105	2-OMe	3-OMe	6-OMe	1	128	2-OEt	3-OEt	4-OEt	5
106	2-OMe	3-OMe	6-OMe	2	129	2-OEt	3-OEt	5-OEt	1
107	2-OMe	3-OMe	6-OMe	3	130	2-OEt	3-OEt	5-OEt	2
108	2-OMe	3-OMe	6-OMe	4	131	2-OEt	3-OEt	5-OEt	3
109	2-OMe	3-OMe	6-OMe	5	132	2-OEt	3-OEt	5-OEt	4
110	2-OMe	4-OMe	5-OMe	1	133	2-OEt	3-OEt	5-OEt	5
111	2-OMe	4-OMe	5-OMe	2	134	2-OEt	3-OEt	6-OEt	1
112	2-OMe	4-OMe	5-OMe	3	135	2-OEt	3-OEt	6-OEt	2
113	2-OMe	4-OMe	5-OMe	4	136	2-OEt	3-OEt	6-OEt	3
114	2-OMe	4-OMe	5-OMe	5	137	2-OEt	3-OEt	6-OEt	4
115	2-OMe	4-OMe	6-OMe	1	138	2-OEt	3-OEt	6-OEt	5
116	2-OMe	4-OMe	6-OMe	2	139	2-OEt	4-OEt	5-OEt	1
117	2-OMe	4-OMe	6-OMe	3					

【0090】

【表12】

第5表(続き)

No.	R ¹	R ²	R ³	n	No.	R ¹	R ²	R ³	n
140	2-OEt	4-OEt	5-OEt	2	152	3-OEt	4-OEt	5-OEt	4
141	2-OEt	4-OEt	5-OEt	3	153	3-OEt	4-OEt	5-OEt	5
142	2-OEt	4-OEt	5-OEt	4	154	3-OMe	4-OEt	5-OMe	1
143	2-OEt	4-OEt	5-OEt	5	155	3-OMe	4-OEt	5-OMe	2
144	2-OEt	4-OEt	6-OEt	1	156	3-OMe	4-OEt	5-OMe	3
145	2-OEt	4-OEt	6-OEt	2	157	3-OMe	4-OEt	5-OMe	4
146	2-OEt	4-OEt	6-OEt	3	158	3-OMe	4-OEt	5-OMe	5
147	2-OEt	4-OEt	6-OEt	4	159	3-OEt	4-OMe	5-OEt	1
148	2-OEt	4-OEt	6-OEt	5	160	3-OEt	4-OMe	5-OEt	2
149	3-OEt	4-OEt	5-OEt	1	161	3-OEt	4-OMe	5-OEt	3
150	3-OEt	4-OEt	5-OEt	2	162	3-OEt	4-OMe	5-OEt	4
151	3-OEt	4-OEt	5-OEt	3	163	3-OEt	4-OMe	5-OEt	5

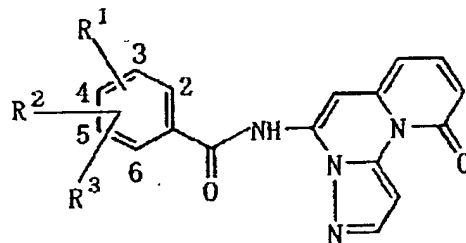
【0091】また、第5表に記載の各化合物を用い、実施例23と同様の反応を行なうことにより、対応するジヒドロキシ誘導体を製造することができ、実施例24と同様の反応により、対応するカルボン酸誘導体を製造することができる。

【0092】

【実施例164～176】第4表に記載のn=3の化合物を用いて、実施例25と同様の反応により、下記第6表に記載の対応する各化合物(実施例No. 164～176)を製造することができる。

【0093】

【表13】



Me=メチル基、Et=エチル基

No.	R ¹	R ²	R ³	No.	R ¹	R ²	R ³
164	2-OMe	3-OMe	4-OMe	171	2-OEt	3-OEt	6-OEt
165	2-OMe	3-OMe	5-OMe	172	2-OEt	4-OEt	5-OEt
166	2-OMe	3-OMe	6-OMe	173	2-OEt	4-OEt	6-OEt
167	2-OMe	4-OMe	5-OMe	174	3-OEt	4-OEt	5-OEt
168	2-OMe	4-OMe	6-OMe	175	3-OMe	4-OEt	5-OMe
169	2-OEt	3-OEt	4-OEt	176	3-OEt	4-OMe	5-OEt
170	2-OEt	3-OEt	5-OEt				

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

A61K 31/505
31/535
31/54

識別記号

ADU
ABE
ADZ

庁内整理番号

FI

A61K 31/505
31/535
31/54

技術表示箇所

ADU
ABE
ADZ

(21)

特開平9-169762

C07D 471/14

102

C07D 471/14

102

THIS PAGE BLANK (USPTO)